



PCT/CH 20 04 / 000 655

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

REC'D 09 NOV 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 21. OKT. 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 01848/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Darreichungsform von Naproxen-Natrium.

Patentbewerber:

Roche Consumer Health Ltd.

Wurmisweg

4303 Kaiseraugst

Vertreter:

A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG Patentanwälte

Holbeinstrasse 36-38

4051 Basel

Anmeldedatum: 30.10.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile

1048/03

Fall 22267

Roche Consumer Health AG
CH-4303 Kaiseraugst

30.10.2003 - ZI

Darreichungsform von Naproxen-Natrium

Die Erfindung betrifft eine nicht brausende Tablettenformulierung zur oralen Verabreichung von Naproxen-Natrium und ein Verfahren zu deren Herstellung.

5 Naproxen, d.h. (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure, ist ein bekannter Wirkstoff mit analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Eigenschaften, das insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Schmerzen, wie rheumatische Erkrankungen, Kopfschmerzen, Migräne,
10 Zahnschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, postoperative Schmerzen und dergleichen eingesetzt wird. Dabei ist die verlängerte Wirkung von Naproxen bei protahierten Kopfschmerzen und anhaltenden Muskel- und Gliederschmerzen ein besonderer Vorteil.

15 Ein weiterer wesentlicher Punkt insbesondere bei der Schmerzbehandlung ist die Erzielung einer rasch einsetzenden Wirkung. Um dies zu erreichen, muss der Wirkstoff rasch freigesetzt und resorbiert werden, was im Falle fester Darreichungsformen zudem voraussetzt, dass diese im Gastrointestinaltrakt rasch zerfallen. Andererseits sollten feste Darreichungsformen klein genug sein, dass sie problemlos geschluckt
20 werden können.

Die Formulierungen müssen jedoch geeignete Hilfsstoffe in ausreichender Menge enthalten, damit die Rezeptur auf üblichen
25 Tablettiermaschinen gut verpressbar sind, nicht an den Tablettierwerkzeugen kleben und rasch zerfallende Tabletten mit ausreichender Härte ergeben. Die Erzielung einer rasch

einsetzenden Wirkung wird zudem dadurch erschwert, dass Naproxen in sauren Medien, insbesondere in Magensäure, nahezu unlöslich ist, wodurch die Auflösung und Resorption des Wirkstoffes erheblich verzögert werden kann.

- 5 Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt die Löslichkeit der Naproxensäure zu verbessern.

10 In WO 97/18245 wurde deshalb ein Komplex aus Naproxen (Säureform) und β -Cyclodextrin hergestellt. Das Verhältnis zwischen Wirkstoff und dem β -Cyclodextrin ist aber so ungünstig, dass daraus keine schluckbaren Tabletten hergestellt werden können. Außerdem ist nicht sicher, ob das Naproxen in vivo ausreichend schnell aus dem β -Cyclodextrin-Komplex her-
15 ausgelöst und resorbiert wird. Auf jeden Fall muss davon ausgegangen werden, dass die Freisetzung des Naproxens aus dem Komplex in Abhängigkeit von den pH-Verhältnissen, den Ionenkonzentrationen usw. im Gastrointestinaltrakt erheblichen Schwankungen unterliegt.

20 In DE 4410470 ist eine Zusammensetzung aus Naproxen mit 0,8 - 1,5 Mol Arginin und 0 - 0,7 Mol an basischen Hilfsstoffen, jeweils bezogen auf 1 Mol Naproxen, beschrieben. Bevorzugte Arzneiformen bestehen aus Granulaten, die vor der Einnahme in Wasser gelöst werden. Dabei bildet sich allmählich durch den basischen pH der Lösung aus dem Naproxen ein entsprechendes Salz. Mit Sicherheit findet dieser Auflösungsprozess bei einer entsprechenden Tabletten im Magen in Gegenwart
25 von Magensäure in dieser Weise nicht statt. Da die Hilfsstoffe stark wasserlöslich sind, werden sie bevorzugt von der Magensäure abgepuffert, bevor sie das schwerlösliche Naproxen in Lösung bringen. Außerdem führt eine solche Formulierung zu

sehr großen, schlecht schluckbaren Tabletten und ist infolge des Zusatzes an 0,8 - 1,5 Moläquivalenten Arginin sehr teuer.

5 Deshalb gibt es auch schon Filmtabletten auf dem Markt, die das Naproxen-Natriumsalz in Gegenwart von üblichen Hilfsstoffen im Tablettenkern, wie mikrokristalliner Cellulose, Sprengmitteln und Magnesiumstearat, enthalten. Die Wirkstofffreisetzung ist aber bei pH 1,2 sehr schlecht (vgl. Fig. 2 und Beispiel 27).

10 Außerdem hat man versucht, durch Sprühtrocknung von Naproxen oder Naproxen-Natrium (US 5470580) die Verpressbarkeit und die Löslichkeit des Naproxens weiter zu verbessern. Es wurden aber auch Tabletten mit Naproxen-Natrium und sprühgetrocknetem Mannitol (CA 2363528) realisiert, wobei das sprühgetrocknete Mannitol ebenfalls den Auflöseprozess des Wirkstoffes verbessern soll.

In US 2002/187195 werden Weichgelatine kapseln beschrieben, die Polyethylenglykol, Natriumpropionat und ein Cosolvens wie Dimethylisosorbid enthalten. Als bevorzugte Wirkstoffe werden Aspirin oder Naproxen genannt.

20 Alle oben geschilderten Formulierungen haben neben den bereits erwähnten Nachteilen den Hauptnachteil, dass der Abhängigkeit des Auflöseprozesses von den physiologischen Verhältnissen im Magen und der Erzielung einer reproduzierbaren Auflösung zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wird. So fällt zum
25 Beispiel Naproxen-Natrium in Gegenwart von Säure sofort als eine fettige hydrophobe Masse aus, die den weiteren Zerfallsprozess des Tablettenkerns sowie den Auflöseprozess des Wirkstoffes verzögert. Stattdessen bilden sich aus der fettartig

ausgefallenen hydrophoben Naproxen-Säureform allmählich Naproxenkristalle zurück, die beim Übergang in das Duodenum und dem daraus resultierenden pH-Anstieg aber zu langsam in Lösung gehen. Während Naproxen bei pH 7,4 durch Salzbildung rasch in Lösung übergeht, werden jedoch im Duodenum pH-Werte von 7 nicht erreicht. Dies führt dazu, dass das Naproxen erst allmählich in den tieferen Darmabschnitten gelöst wird und somit ein rascher Aufbau des Wirkstoffspiegels nicht möglich ist.

10 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine produktionstechnisch herstellbare Tablettenformulierung bereitzustellen, die eine rasche Freisetzung und Resorption des Wirkstoffes gestattet und die dennoch vergleichsweise kleine Tablettengrößen ermöglicht.

15 Die Aufgabe wird gelöst durch eine nicht-brausende Tablette zur oralen Verabreichung von Naproxen-Natrium, umfassend einen Tablettenkern und gewünschtenfalls einen Zucker- oder Filmüberzug auf dem Tablettenkern, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 99 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 1 Gew.-% Hilfsstoffkomponente, umfassend mindestens einen basischen Hilfsstoff, besteht.

25 In der Regel sind Tablettenformulierungen bevorzugt, in denen der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 95 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 5 Gew.-% Hilfsstoffkomponente besteht. Das Naproxen-Natriumsalz kann in den erfindungsgemässen Tablettenformulierungen in im wesentlichen wasserfreier Form oder in Form eines Hydrates, z.B. als Dihydrat, vorliegen; typischerweise kann der Wasser-

gehalt des Naproxen-Natriumsalzes etwa 0,05 bis 14 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Hydrates, betragen. Die Hilfsstoffkomponente kann einen oder mehrere basische Hilfsstoffe enthalten; vorzugsweise beträgt deren Gesamtmenge, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, mindestens etwa 5 Gew.-%.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Tablet-
tierbarkeit von Naproxen-Natrium von dessen Wassergehalt ab-
hängt und dass es entgegen der gängigen Lehrmeinung durchaus
möglich ist, Tabletten mit ausreichender Härte und kurzen
10 Zerfallszeiten herzustellen, die neben Naproxen-Natrium nur
einen geringen Anteil an basischem Hilfsstoff enthalten müs-
sen, wenn ein Naproxen-Natrium mit einem Wassergehalt von
0,05 bis 14 Gew.-%, vorzugsweise 6 bis 12,5 Gew.-%, verwendet
und der Wassergehalt genau kontrolliert wird. Aufgrund der
15 schlechten Kompressionseigenschaften und der wachsartigen
Struktur würde der Fachmann normalerweise gar nicht versu-
chen, eine weitgehend hilfsstofffreie Tablette herzustellen,
sondern vergleichsweise hohe Mengen an kompressiblen Füll-
stoffen und Sprengmitteln zusetzen, um dennoch brauchbare
20 Kompressions- und Zerfallseigenschaften zu erhalten. Es war
daher völlig überraschend, dass sich bei geeignetem Wasserge-
halt sogar Tabletten herstellen liessen, die fast aus-
schliesslich aus Naproxen-Natrium bestehen und nur einen sehr
geringen Anteil an basischem Hilfsstoff enthalten.

25 In graphischer Darstellung zeigen

Fig. 1 die Härte und die Zerfallszeit einer erfindungsgemäs-
sen Tablette in Abhängigkeit der bei der Tablettie-
rung angewendeten Presskraft,

Fig. 2 die Auflösungsprofile erfindungsgemässer Tabletten und von Vergleichsformulierungen in 0,1 M Salzsäure (pH 1,2) nach der Paddle-Methode bei 50 UpM.

Naproxen-Natrium kann grundsätzlich praktisch wasserfrei sein oder als Mono- oder Dihydrat oder als Gemisch dieser Formen vorliegen. Die wasserfreie Form und das Monohydrat sind hygroscopisch und nehmen unter Bildung des Dihydrats Wasser auf. Beispielsweise nimmt wasserfreies Naproxen-Natrium schon bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 43% r.F. spontan bis zu etwa 12,5 Gew.-% an Wasser auf. Bei Verwendung des Anhydrats oder des Monohydrats erhält man daher eine hygroscopische Tablette, die ein dichteres Packmittel benötigt. Überraschenderweise wurde ferner gefunden, dass die Härte und die Zerfallszeiten der erfindungsgemässen Tabletten auch in Abwesenheit eines klassischen Sprengmittels weitgehend unabhängig von dem bei der Tablettierung angewendeten Pressdruck sind. Fig. 1 illustriert in graphischer Darstellung die mittels eines Schleuniger-Härtetesters gemessenen Härte und die in Wasser bei 37°C gemessenen Zerfallszeiten in Abhängigkeit von der Presskraft für eine erfindungsgemäße Tablette, bestehend aus 251,4 mg (entsprechend 220 mg wasserfreiem Naproxen-Natrium) Naproxen-Natrium-Dihydrat (Wassergehalt von 12,5 bis 14 Gew.-%), 50 mg Polyvinylpyrrolidon K 25 und 50 mg Natriumhydrogencarbonat. Wie ersichtlich ist, führt eine Erhöhung der Presskraft von 20 auf 50 kN nur zu einer unbedeutenden Erhöhung der Härte und der Zerfallszeit. Aufgrund dieses überraschenden Befundes kann die Gefahr, dass durch Anwendung eines zu hohen Pressdruckes Tabletten mit zu hoher Härte und beeinträchtigten Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften entstehen könnten, praktisch ausgeschlossen werden, was die Produktion der erfindungsgemässen Tabletten zusätzlich erleich-

tert.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, dass die erfindungsgemässen Tabletten ohne Zusatz eines inneren Schmiermittels wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Fett-Triglyceride und dergleichen hergestellt werden können. Bekanntlich müssen Tablettiermischungen üblicherweise Schmiermittel zugesetzt werden, damit es nicht zum Kleben an den Tablettierwerkzeugen kommt und die Reibung beim Ausstossen der Tabletten nicht zu hoch wird. Ohne Einsatz eines Schmiermittels kommt es normalerweise zu erheblichen Tablettierstörungen, die zur Folge haben, dass die Tablettierpressen abgestellt werden müssen und die Tabletten unbrauchbar sind, da sie beim Ausstossen aus der Maschine verletzt werden. Es war daher völlig überraschend, dass zur Herstellung der erfindungsgemässen Tabletten auf Schmiermittel verzichtet und auf üblichen Produktions-Tablettierpressen Millionen von Tabletten ohne jeglichen Zusatz eines inneren Schmiermittels abgepresst werden können. Zudem sind die üblichen Schmiermittel hydrophob und verschlechtern die Verpressbarkeit und die Zerfallseigenschaften. Die erfindungsgemässen Tablettenformulierungen enthalten daher vorzugsweise keine signifikanten Mengen (d.h. weniger als etwa 0,1 Gew.-%) an Schmiermitteln im Tablettenkern und sind mit Vorteil völlig frei von inneren Schmiermitteln.

Besitzt jedoch das Naproxen-Natrium nur einen sehr geringen Wassergehalt (von z.B. weniger als etwa 1 Gew.-%), empfiehlt es sich etwa 0,1 bis 5 Gew.-% an Schmiermittel und/oder Gleitmittel, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, einzusetzen. Typischerweise kann in solchen Fällen der Anteil an Schmiermittel (wie Magnesiumstearat, Calciumstea-

rat, Stearinsäure oder Fett-Triglycerid) 0,5 bis 1,0 Gew.-%
und der Anteil an Gleitmittel (z.B. Talkum) etwa 2 bis 3
Gew.-% betragen.

5 Ferner hat sich gezeigt, dass es bei Verzicht auf inne-
re Schmiermittel auch nicht erforderlich ist, der Tablettier-
mischung ein Sprengmittel zuzusetzen. Damit kann der Anteil
an Hilfsstoffen weiter verringert oder auf Füllstoffe sogar
völlig verzichtet werden. Die Wasserlöslichkeit des Naproxen-
Natriums ist tatsächlich so gross, dass es kaum gelingt, den
10 Zerfall der Tablette durch Zusatz üblicher Sprengmittel oder
Kombinationen von Füllstoffen wie mikrokristalline Cellulose
mit Sprengmitteln weiter zu verbessern. Die erfindungsgemäs-
sen Tablettenformulierungen enthalten daher vorzugsweise kei-
ne signifikanten Mengen (d.h. weniger als etwa 0,1 Gew.-%) an
15 Sprengmitteln oder Füllstoffen mit Sprengmitteleigenschaften,
wie vernetzte Polyvinylpyrrolidone, Magnesium-Aluminium-Sili-
kate, mikrokristalline Cellulose, Stärken, Natriumcarboxyme-
thylcellulose-Stärken etc., und sie sind mit Vorteil völlig
frei von solchen Stoffen.

20 Hat das Naproxen-Natrium nur einen sehr geringen Was-
sergehalt, empfiehlt es sich, neben Schmiermitteln und/oder
Gleitmitteln auch die Verpressbarkeit zu Tabletten verbes-
sernde Hilfsstoffe wie mikrokristalline Cellulose zu verwen-
den.

25 Die Zerfallszeiten der erfindungsgemässen Tabletten
liegen in der Regel deutlich unter 10 Minuten, typischerweise
im Bereich von etwa 2 bis 7 Minuten. Aufgrund der hohen Was-
serlöslichkeit des Naproxen-Natriums und des Verzichts auf
innere Schmiermittel führen die erfindungsgemässen Tabletten

zu einer besonders raschen Freisetzung und Resorption des Wirkstoffes und damit zu einem raschen Anstieg des Blutspiegels und der Wirkortkonzentration. Zudem wurde gefunden, dass die erfindungsgemässen Tabletten, die mindestens etwa 5 Gew.-
5 % basische Komponente enthalten, in saurem Medium zu deutlich übersättigten Lösungen führen können, wodurch eine rasche Resorption zusätzlich begünstigt wird. Die vorliegende Erfindung ermöglicht daher im Vergleich zu bekannten Naproxen-Medikamenten eine raschere Erreichung wirksamer Blutspiegel und
10 damit eine beschleunigt einsetzende analgetische Wirkung. Sie verringern dadurch die Gefahr, dass der Patient infolge zu langsamen Einsetzens der analgetischen Wirkung eine weitere Tablette vorzeitig einnimmt.

Der Verzicht auf Schmiermittel und Sprengmittel und die
15 Reduktion bzw. der Verzicht auf weitere Hilfsstoffe in den erfindungsgemässen Tablettenformulierungen ermöglichen eine deutliche Verringerung der Tablettengewichte und Tablettengrössen. Da die zu 200 mg Naproxen äquivalente Menge an Naproxen-Natrium nur 220 mg beträgt, ist der Gewichtsunterschied zum unlöslichen Naproxen nicht allzu gross, selbst
20 wenn wegen der besseren Verpressbarkeit ein Naproxen-Natrium mit etwa 12,5 Gew.-% Wasser (Naproxen-Natrium-Dihydrat) eingesetzt wird. In diesem Fall beträgt die 200 mg Naproxen äquivalente Menge Naproxen-Natrium-Dihydrat nur ca. 250 mg.
25 Die erfindungsgemässen Tabletten sind folglich sowohl rasch resorbierbar als auch vergleichsweise klein.

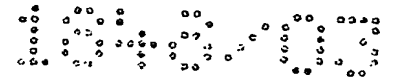
Der Ausdruck „Tablettenkern“ bezeichnet im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Tablette ohne Zucker- oder Filmüberzug.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde der angegebene Wassergehalt des Naproxen-Natriums jeweils als Trocknungsverlust bei 105°C bestimmt. Dabei wird Kristallwasser und weiteres adsorbiertes Wasser vollständig abgegeben.

- 5 Der Anteil an Naproxen-Natrium in den erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen kann, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, vorzugsweise etwa 30 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 60 bis 95 Gew.-% und typischerweise etwa 70 bis 93 Gew.-%, insbesondere etwa 70 bis 85 Gew.-% betragen.
- 10 Dementsprechend beträgt der Anteil an Hilfsstoff im Tablettenkern vorzugsweise etwa 70 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 40 bis 5 Gew.-% und typischerweise etwa 30 bis 7 Gew.-%, insbesondere etwa 30 bis 15 Gew.-%.

- 15 Gemäss einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der Tablettenkern im wesentlichen aus Naproxen-Natrium und basischem Hilfsstoff bestehen. Vorzugsweise beträgt hierbei der Anteil an basischem Hilfsstoff, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, mindestens etwa 5 Gew.-%. Ferner sollte der Wassergehalt des Naproxen-Natriums in dieser Aus-
- 20 führungsform vorzugsweise etwa 10 bis 14 Gew.-% betragen, wobei ein Wassergehalt von etwa 11 bis 13 Gew.-%, insbesondere etwa 11,5 bis 12,5 Gew.-% besonders bevorzugt ist. Zudem sollte die Tablette eine Tablettenhärte (gemessen mittels eines Schleuniger-Härtetesters) von vorzugsweise mindestens et-
- 25 wa 30 N, besonders bevorzugt mindestens etwa 40 N, aufweisen.

In der Regel ist es jedoch bevorzugt, im Tablettenkern neben einem oder mehreren basischen Hilfsstoffen, die vorzugsweise in einer Gesamtmenge von mindestens etwa 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, vorliegen können,



einen geringen Anteil von mindestens etwa 0,1 Gew.-% an einem oder mehreren weiteren Hilfsstoffen einzusetzen. Der Anteil an Naproxen-Natrium beträgt in diesem Fall vorzugsweise höchstens etwa 94,9 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns.

Die im Tablettenkern verwendbaren Hilfsstoffe können grundsätzlich wasserlösliche oder in Wasser schlecht lösliche oder unlösliche Stoffe sein. Beispielsweise kann es gelegentlich erwünscht sein, in der Tablettiermischung ein unlösliches Bindemittel bzw. einen unlöslichen Füllstoff, native und mikrokristalline Cellulosen, Stärken, modifizierte Stärken, Calciumphosphate und Siliciumoxid, und/oder ein Sprengmittel, wie Croscarmellose, Crospovidone und quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke, zu verwenden. In der Regel ist es jedoch bevorzugt, im Tablettenkern überwiegend oder ausschliesslich wasserlösliche Hilfsstoffe zu verwenden. Als „wasserlöslich“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Stoffe bezeichnet, die in Wasser bei 25°C in einer Konzentration von mindestens etwa 1 Gew.-% löslich sind. Besonders bevorzugt ist die Verwendung des wasserlöslichen Hilfsstoffes Povidone als weiterer Hilfsstoff neben dem basischen Hilfsstoff.

Der Gesamtanteil solcher Hilfsstoffe (die vorzugsweise wasserlöslich sein können) einschliesslich der basischen Hilfsstoffe kann, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, vorzugsweise etwa 7 bis 70 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 20 bis 40 Gew.-% und insbesondere etwa 25 bis 35 Gew.-%, betragen. Der Anteil an Naproxen-Natrium im Tablettenkern kann daher vorzugsweise etwa 30 bis 93 Gew.-%, besonders bevorzugt etwa 60 bis 80 Gew.-% und insbesondere etwa 65 bis 75 Gew.-% betragen.



Als Hilfsstoffe im Tablettenkern eignen sich neben den basischen Hilfsstoffen vorzugsweise Füllstoffe. Ferner kann der Tablettenkern gewünschtenfalls ein oder mehrere ionische oder nicht-ionische Tenside, beispielsweise Natriumlaurylsulfat, Natriumdodecylsulfat, Polysorbate oder Saccharosemonopalmitat, enthalten. Der Anteil an Tensiden, falls vorhanden, kann beispielsweise etwa 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, betragen, liegt aber vorzugsweise nicht über etwa 5 Gew.-%.

Bevorzugt verwendbare basische Hilfsstoffe sind solche Stoffe, die in einer Konzentration von 1 Gew.-% in Wasser bei 25°C eine wässrige Lösung oder Suspension mit einem pH-Wert von mindestens 7,5 ergeben. Beispiele bevorzugt verwendbarer basischer Hilfsstoffe sind basische Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze und Ammoniumsalze, beispielsweise in Form der Carbonate, Hydrogencarbonate, Phosphate, Hydrogenphosphate, Oxide, Hydroxide, Citrate, Tartrate, Acetate oder Propionate, insbesondere basische Natriumsalze, Kaliumsalze und Ammoniumsalze, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Trinatriumcitrat, Dinatriumtartrat, Dikaliumtartrat, Magnesiumoxid, Calciumoxid, Magnesiumhydroxid, Calciumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat, Dinatriumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat, Trinatriumphosphat, Trikaliumphosphat, Tricalciumphosphat, Natriumacetat, Kaliumacetat, Natriumpropionat etc., basische Aminosäuren, wie Lysin und Arginin, und dergleichen. In der Regel sind wasserlösliche basische Hilfsstoffe wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Trinatriumcitrat und Trinatriumphosphat bevorzugt. Besonders bevorzugt verwendbar sind

Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder ein Gemisch der beiden, insbesondere Natriumhydrogencarbonat.

Die basischen Hilfsstoffe begünstigen die Bildung eines basischen Mikromilieus auf der Tablettenoberfläche und wirken damit vermutlich einer raschen Ausfällung der Säure Naproxen im sauren Magen entgegen. Der Anteil an basischem Hilfsstoff im Tablettenkern kann, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, vorzugsweise 5 bis 70 Gew.-%, insbesondere etwa 10 bis 30 Gew.-% betragen. Typischerweise werden meist etwa 15 bis 25 Gew.-%, beispielsweise etwa 18 bis 22 Gew.-% an basischem Hilfsstoff verwendet.

Als Füllstoffe im Tablettenkern eignen sich generell die Verpressbarkeit verbessernde Hilfsstoffe. Bevorzugt sind jedoch im allgemeinen neutrale bis schwach saure, die Verpressbarkeit verbessernde Füllstoffe, vorzugsweise solche, die keine Pufferwirkung ergeben. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck „neutraler bis schwach saurer Füllstoff“ insbesondere Füllstoffe, die in einer Konzentration von 1 Gew.-% in Wasser bei 25°C eine wässrige Lösung oder Suspension mit einem pH-Wert zwischen 4 und 7,5 ergeben. Vorzugsweise werden wasserlösliche Füllstoffe verwendet. Beispiele bevorzugt verwendbarer Füllstoffe sind Zucker wie Saccharose, Glucose, Fructose und Lactose, Hexosen wie Mannit, Xylit, Maltit und Sorbit, hydrolysierte oder enzymatisch gespaltene Stärke wie Maltodextrin, Cyclodextrine wie β - und γ -Cyclodextrin, nicht vernetztes (wasserlösliches) Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Ammoniumsalze organischer oder anorganischer Säuren, insbesondere Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze, wie Natriumchlorid, Ka-

5 liumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumsulfat, Kaliumsulfat, Magnesiumsulfat, Trimagnesiumdicitrat, Tricalciumdicitrat, Calciumlactat, Calciumgluconat, Calciumhydrogenphosphat und dergleichen. Besonders bevorzugte Füllstoffe sind Hexosen wie Sorbit und Mannit, nicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Mal-
10 todextrin und Natriumchlorid, insbesondere wasserlösliches, nicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon, das offenbar zusätzlich geeignet ist, die Ausfällung von Naproxen im Magen zu verzögern. Als wasserlösliche, nicht vernetzte Polyvinylpyrrolidone eignen sich beispielsweise Povidone K25-K90 (BASF, Deutschland) wie Povidone K25 und Povidone K29-32.

Der Anteil an Füllstoff im Tablettenkern kann, falls vorhanden, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns im allgemeinen etwa 1 bis 50 Gew.-% betragen. Bevorzugt sind in
15 der Regel etwa 3 bis 30 Gew.-%, insbesondere etwa 10 bis 25 Gew.-% und typischerweise etwa 15 bis 20 Gew.-% betragen.

Die erfindungsgemässe Tablettenformulierung kann Füllstoffe und basische Hilfsstoffe oder nur basische Hilfsstoffe enthalten. Enthält der Tablettenkern sowohl basische Hilfsstoffe als auch Füllstoffe können die optimalen Mengen gelegentlich etwas niedriger sein als die oben genannten Mengen.
20 Die Gesamtmenge an Füllstoff und basischem Hilfsstoffe beträgt zudem zweckmässigerweise höchstens etwa 70 Gew.-%, vorzugsweise höchstens etwa 40 Gew.-% und besonders bevorzugt höchstens etwa 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns.
25

Gemäss einer besonders bevorzugten Ausführungsform, enthält die erfindungsgemässe Tablettenformulierung als basische Komponente Natriumhydrogencarbonat und/oder Kaliumhydro-

gencarbonat und als wasserlöslichen Füllstoff nicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon. Vorzugsweise kann die Formulierung, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, etwa 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere etwa 7 bis 15 Gew.-%, an nicht vernetztem Polyvinylpyrrolidon und etwa 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere etwa 12 bis 18 Gew.-%, an Natriumhydrogencarbonat und/oder Kaliumhydrogencarbonat enthalten. Vorzugsweise kann der Tablettenkern zusätzlich Saccharosepalmitat beispielsweise in einer Menge von etwa 2,5 Gew.-% enthalten. Vorzugsweise kann der Tablettenkern aus Naproxen-Natrium, nicht vernetztem Polyvinylpyrrolidon, Natrium- und/oder Kaliumhydrogencarbonat und gewünschtenfalls Saccharosepalmitat bestehen.

Bei dieser bevorzugten Ausführungsform ist im sauren Magen der Zerfall des Tablettenkerns durch die Hydrogencarbonate beschleunigt, da die Tabletten wie eine Brausetablette reagiert. Das Polyvinylpyrrolidon als kristallisationsverhindernder Hilfsstoff unterstützt die Bildung von übersättigten Lösungen an Naproxen und verzögert dessen Auskristallisation. Die Brausewirkung in Gegenwart von Tensiden führt zu Schaum mit einer großen Oberfläche. Massives Zusammenballen von ausgefälltem Naproxen zu grösseren, schwer löslichen Naproxen-Kristallagglomeraten wird dadurch verhindert und somit deren Wiederauflösung bei Erreichen des Duodenums beschleunigt.

Gewünschtenfalls kann daher die Tablettiermischung als Hilfsstoff auch ein Tensid wie Natriumdodecylsulfat enthalten. Der Anteil an Tensid, falls vorhanden, liegt jedoch in der Regel nicht über etwa 5 Gew.-% und kann beispielsweise etwa 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,1 bis 3 Gew.-%, typischerweise etwa 2 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, betragen. Der Zusatz eines Tensids ist jedoch

nicht zwingend erforderlich, weshalb die erfindungsgemässen Tablettenkerne auch tensidfrei sein können. Liegt der Wassergehalt des Naproxen-Natriums im Bereich zwischen 0,05 und 6 Gew.-%, ist in der Regel ein vergleichsweise hoher Hilfsstoffanteil angezeigt, um der Verschlechterung der Tablettiereigenschaften des Naproxen-Natriums entgegenzuwirken. In diesem Falle ist daher im allgemeinen ein Anteil an Hilfsstoff, insbesondere Füllstoff und basischem Hilfsstoff, von etwa 30 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, zu bevorzugen.

Die erfindungsgemässen Tabletten können den Wirkstoff Naproxen-Natrium in üblichen Dosierungen enthalten, wobei aufgrund des geringen Hilfsstoffanteils auch hohe Dosen möglich sind. Die erfindungsgemässen Tabletten können daher beispielsweise etwa 110 mg bis 660 mg an Naproxen-Natrium (bezogen auf wasserfreies Naproxen-Natrium; entsprechend 100 mg bis 600 mg Naproxen) enthalten, wobei Dosierungen im Bereich von etwa 220 mg bis 440 mg bevorzugt sind.

Die erfindungsgemässen Tablettenformulierungen können vorzugsweise mit einem Zucker- oder Filmcoating überzogen sein, wobei sich als Überzugsmaterialien grundsätzlich alle üblichen Zucker- und Filmüberzugsmaterialien eignen. Die Dicke des Überzugs ist nicht kritisch; im allgemeinen beträgt jedoch der Anteil des Überzugs, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, lediglich etwa 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise etwa 3 bis 6 Gew.-%.

Die erfindungsgemässen Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass man ein Gemisch des Naproxen-Natriums und der Hilfsstoffkomponente zu Tablettenkernen verpresst und,

gewünschtenfalls, die Tablettenkerne mit einem Zucker- oder Filmcoating überzieht. Die Tablettierung kann in an sich bekannter Weise auf üblichen Tablettenpressen erfolgen. Desgleichen kann ein allfälliger Zucker- oder Filmüberzug in an sich bekannter Weise nach üblichen Methoden aufgetragen werden. Im allgemeinen ist es bevorzugt, das Naproxen-Natrium vor der Tablettierung, allenfalls zusammen mit dem Hilfsstoff oder einem Teil des Hilfsstoffes, trocken zu granulieren. Vorzugsweise kann zur Tablettierung ein Granulat mit einer Korngrösse von etwa 0,25 bis 1,25 mm, insbesondere etwa 0,4 bis 1,0 mm, verwendet werden bzw. der Tablettenkern der erfindungsgemässen Tablette aus einem Granulat mit diesen Korngrössen bestehen. Weist das Naproxen-Natrium ein Schüttvolumen von mindestens als 0,4 ml/g auf, kann gewünschtenfalls auf eine Granulierung verzichtet werden. Zur Bestimmung des Schüttvolumens wird ein 250 ml Messzylinder mit einer exakt gewogenen Menge Substanz, ohne zu schütteln, vorsichtig und langsam befüllt. Am Ende wird die eingeschüttete Substanz, falls nötig, mit einem Haarpinsel an der Oberfläche der Säule eingeebnet und das von der Substanz eingenommene Volumen abgelesen. Das Schüttvolumen ist der Quotient aus dem abgelesenen Volumen und der Masse der eingebrachten Substanz.

Basische Hilfsstoffe und allenfalls verwendete Füllstoffe können entweder vor dem Granulieren oder erst der Endmischung direkt vor der Tablettierung zugemischt werden, oder es kann auch ein Teil der beiden Komponenten bei der Granulierung eingesetzt und der Rest der Endmischung zugesetzt werden. Enthält die Tablette neben basischem Hilfsstoff auch Füllstoff ist es aber in der Regel bevorzugt, den Füllstoff bereits bei der Granulation und den basischen Hilfsstoff erst der Endmischung zuzusetzen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls eine Methode zur Erzielung einer beschleunigt einsetzenden analgetischen Wirkung, umfassend die Herstellung der erfindungsgemässen Tablette und deren Verabreichung an einen Schmerzpatienten.

5 Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele weiter veranschaulicht. In den Beispielen bezeichnet Kollidon CL (Hoechst, Deutschland) ein quervernetztes, wasserunlösliches Polyvinylpyrrolidon, Povidone K25-K90 (BASF, Deutschland) wasserlösliche, nicht vernetzte Polyvinylpyrrolidone,
10 Hypromellose 2910, 6 und 15 mPas (Shin Etsu, Japan) eine wasserlösliche Hydroxypropylmethylcellulose, Magrogol 4000 und Magrogol 6000 (Hoechst, Deutschland) hochpolymeres, wachsartiges und wasserlösliches Polyethylenglycol mit einem mittleren Molekulargewicht von 4000 bzw. 6000 und Titandioxid
15 (Schweizerhalle, Schweiz) ein wasserunlösliches Weisspigment.

Beispiel 1

a) 231,0 kg Naproxen-Natrium wurden in einem konventionellen Mischer mit 30,0 kg Povidone K25 und 3,0 kg Natriumlaurylsulfat 10 Minuten homogen gemischt. Diese Mischung wurde
20 de auf einem Walzenkompaktor (Roller compactor) verdichtet, und das verdichtete Material über ein Sieb mit der Maschenweite 1,0 mm gebrochen. Anteile mit einer Korngrösse unter 0,4 mm wurden erneut kompaktiert und gebrochen.

50,0 kg Natriumhydrogencarbonat und 2,0 kg Magnesiumstearat, gesiebt durch ein Sieb mit Maschenweite 0,71 mm,
25 wurden in einem konventionellen Mischer mit dem kompaktierten Material 10 Minuten gemischt. Die erhaltene Endmischung wurde auf einer Rundläuferpresse (rotary press) mit 16 Stempeln bei einer durchschnittlichen Stundenleistung von 50'000 Tabletten

abgepresst. Die erhaltenen ovalen, bikonvexen Tabletten hatten ein Gewicht von 316 mg, eine Länge von 11,5 mm, eine Breite von 7,5 mm und eine Höhe von 4,5 mm.

5 Zur Bestimmung der Härte der Tabletten wurde die zum Brechen der Tablette zwischen den motorisierten Backen eines Schleuniger-Härtetesters benötigte Kraft gemessen. Die durchschnittliche Härte (Mittelwert aus 10 Messungen) betrug 58 N.

10 Die Zerfallszeit der Tabletten wurde mittels der in der Europäischen Pharmacopöe, 4. Edition, Kapitel 2.9.1, Seite 191 beschriebenen Zerfallsmethode unter Verwendung von Wasser (pH etwa 7) als Zerfallsmedium gemessen. Die durchschnittliche Zerfallszeit der Tabletten (Mittelwert aus 6 Messungen) betrug 5,2 Minuten.

15 b) 316 kg der erhaltenen Tabletten wurden in einen Glatt-Coater geladen und bei einer Produkttemperatur von 35°C bis 42°C mit einer Lösung von 3,5 kg Hypromellose 2910, 0,75 kg Lactose-Monohydrat und 0,75 kg Magrogol 6000 in 10 kg Wasser und 40 kg Ethanol (96%) besprüht und dabei isoliert. Unter den gleichen Bedingungen wurden die isolierten Filmta-
20 blettenkerne mit einer Suspension von 2,8 kg Hypromellose 2910, 3,6 kg Lactose-Monohydrat, 1,0 kg Magrogol 4000 und 2,6 kg Titandioxid in 56 kg Wasser und 24 kg Ethanol (96%) besprüht. Die getrockneten Filmtabletten wurden mit einer Polierlösung aus 2 kg Magrogol 6000 und 17 kg Wasser behandelt.
25 Das Endgewicht der Filmtabletten betrug 333 mg. Die Filmtabletten enthalten 220 mg Naproxen-Natrium, wasserfrei entsprechend 200 mg Naproxen.

In analoger Weise wurden auch Filmüberzüge erfolgreich realisiert, die als Filmbildner Carrageenan, Polyvinylalkohol und Hydroxypropylmethylcellulose neben den üblichen Weichmachern wie Polyethylenglykole, Triethylcitrat und Triacetin enthielten.

Beispiel 2

Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurden 316 kg der Tablettier-Endmischung hergestellt. Diese wurde in analoger Weise zu Beispiel 1 zu oblongen, bikonvexen Tabletten mit einseitiger Teilerkerbe abgepresst, und die erhaltenen Tabletten wie in Beispiel 1 beschrieben zu Filmtabletten verarbeitet. Die Tablettenkerne hatten ein Gewicht von 632 mg, eine Länge von 17,0 mm, eine Breite von 8,0 mm, eine Höhe von 5,0 mm und einen Gehalt an Naproxen-Natrium, wasserfrei von 440 mg (entsprechend 400 mg Naproxen); die durchschnittliche Härte betrug 78 N und die durchschnittliche Zerfallszeit 5,7 Minuten. Das Endgewicht der Filmtabletten betrug 666 mg.

Beispiele 3-28

a) In analoger Weise zu Beispiel 1a wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Tablettenformulierungen hergestellt.

Zur Herstellung des Granulats wurden dem Naproxen-Natrium (mit unterschiedlichen Wassergehalten) in einem konventionellem Mischer innerhalb von 10 Minuten allfällige zur Trockengranulation verwendete Exzipientien (Hilfsstoffe A) zugemischt, die erhaltene Mischung bzw. das ohne Hilfsstoffe verwendete Naproxen-Natrium auf einem Walzenkompaktor (Roller compactor) verdichtet, das verdichtete Material über ein Sieb mit der Maschenweite 1,0 mm gebrochen, und Anteile mit

einer Korngrösse unter 0,4 mm erneut kompaktiert und gebrochen. In Beispiel 25 wurde ein Naproxen-Natrium mit einer mittleren Korngrösse von 0,1-0,2 mm und einem Schüttvolumen von 0,4 g/ml verwendet und dieses ohne vorherige Kompaktierung direkt zur Tablettierung verwendet. In den Beispielen 20 - 22 wurde ein Granulat mit einer Korngrösse von 0,4-1,25 mm (Beispiel 20), 0-0,25 mm (Beispiel 21) bzw. 0-1,25 mm (Beispiel 22) hergestellt und zur Tablettierung verwendet.

Das erhaltene Granulat (Korngrösse im Bereich von 0,4 bis 1,0 mm, sofern nicht anders angegeben) wurde jeweils in einem konventionellen Mischer 10 Minuten mit allfälligen Hilfsstoffen (Hilfsstoffe B) gemischt. Die erhaltene Endmischung wurde auf einer Rundläuferpresse (rotary press) mit 16 Stempeln bei einer durchschnittlichen Stundenleistung von 40'000-60'000 Tabletten abgepresst. Die erhaltenen ovalen, bikonvexen Tabletten hatten ein Gewicht im Bereich von 285 - 345 mg, eine Länge von 11,5 mm, eine Breite von 7,5 mm und eine Höhe von etwa 4,0 - 5,0 mm.

Der Wassergehalt des verwendeten Naproxen-Natriums, der Anteil des Naproxen-Natriums in der Tablettenformulierung sowie die verwendeten Hilfsstoffe A und B und deren Anteile in der Tablettenformulierung sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Zur Bestimmung der Härte der Tabletten (crushing strength) wurde die zum Brechen der Tablette zwischen den motorisierten Backen eines Schleuniger-Härtetesters benötigte Kraft gemessen. Die in Tabelle 1 angegebenen Werte sind jeweils Mittelwerte aus 10 Messungen.

Tabelle 1

Beispiel	Gew.-% Wasser a)	Gew.-% ^{h)} Naproxen-Na	Gew.-% Hilfsstoff(e) A b)	Gew.-% Hilfsstoff(e) B c)	Tabletten härte [N]	Zerfalls- zeit [min]
3	13,8%	95,0%	-	5,0% NaHCO ₃	36	3,2
4	0,1%	94,0%	-	5,0% NaHCO ₃ , 1,0% Mg-Stearat	31	3,8
5	8,3%	94,5%	-	5,0% NaHCO ₃ , 0,5% Mg-Stearat	32	4,4
6	11,4%	93,5%	-	5,0% NaHCO ₃ , 1,5% Mg-Stearat	27	7,4
7	0,3%	95,0%	-	5% NaHCO ₃	22	4,2
8	3,3%	85,6%	8,9% Povidone K25	5,0% NaHCO ₃ , 0,5% Mg-Stearat	48	5,8
9	1,8%	83,5%	7,5% Povidone K25	9,0% KHCO ₃	44	3,6
10	1,8%	77,4%	7,5% Povidone K25	15,1% Na ₃ -Citrat	49	5,6
11	1,8%	77,4%	17,5% Povidone K25	5,1% Na ₃ PO ₄	73	7,1
12	1,8%	77,4%	7,5% Povidone K25	15,1% Na ₂ CO ₃	54	6,9
13	1,8%	77,4%	7,5% Povidone K25	7,5% NaHCO ₃ , 7,6% KHCO ₃	53	5,2
14	1,8%	76,0%	7,5% Povidone K25, 1,0% Na-Dodecylsulfat	14,9% NaHCO ₃ , 0,6% Mg-Stearat	66	5,0
15	12,7%	67,3%	7,6% Povidone K25	25,1% NaHCO ₃	76	5,0

- b) Hilfsstoff(e) im Naproxen-Natrium-Granulat
- c) Tablettierhilfsstoff(e)
- d) Korngrösse des Granulats im Bereich von 0,40 bis 1,25 mm
- e) Korngrösse des Granulats im Bereich von 0 bis 0,25 mm
- f) Korngrösse des Granulats im Bereich von 0 bis 1,25 mm
- g) ohne Kompaktierung (Naproxen-Natrium, Schüttdichte 0,4 g/ml)
- h) Gew.-% Naproxen-Natrium bezieht sich auf den Wirkstoff mit dem jeweils angegebenen Wassergehalt (Beispiel: 70 Gew.-% Naproxen-Natrium mit 13,2 Gew.-% Wasser = 60,76 Gew.-% Naproxen-Natrium, wasserfrei)
- i) Naproxen-Natrium-Filmtablette vom europäischen Markt

LEADER

Die Zerfallszeit der Tabletten wurde mittels der in der Europäischen Pharmacopöe, 4. Edition, Kapitel 2.9.1, Seite 191 beschriebenen Zerfallsmethode unter Verwendung von Wasser (pH etwa 7) als Zerfallsmedium gemessen. Die in Tabelle 1 angegebenen Zerfallszeiten sind jeweils Mittelwerte aus 6 Messungen.

Die erfindungsgemässen Tabletten nach Beispiel 3 lassen sich auf einer langsam laufenden Tablettenpresse herstellen. Die Tabletten haben nur eine Härte von nur 36 N und zeigen vereinzelt Deckelneigung. Interessant ist ihre Wirkstofffreisetzung bei pH 1,2 (Fig. 2) im Vergleich zu den Beispielen 27 und 28. Beispiel 27 und 28 unterscheiden sich von Beispiel 3 dadurch, dass die Tablette keinen basischen Hilfsstoff enthält. Die Überlegenheit der erfindungsgemässen Formulierung zeigt sich in der Verkürzung der Zerfallszeit von 13,4 auf 3,2 Minuten und insbesondere beim Dissolution-Test in künstlichem Magensaft (Fig. 2), wo die Übersättigung begünstigt wird. Es entsteht eine ca. 15-fach höhere Konzentration an gelöstem Naproxen (in übersättigter Form, ca. 39%, statt 2,5 %). Dieses Ergebnis wird durch Beispiel 27 ebenfalls bestätigt. Zwar erreicht man durch den Zusatz von mikrokristalliner Cellulose und Povidone K 25 etwas höhere Bruchfestigkeiten und einen geringfügig verbesserten Zerfall, jedoch die für den Blutspiegelanstieg wesentliche Übersättigung ist gegenüber dem Beispiel 3 entscheidend reduziert.

Die Tabletten gemäss den Beispielen 3-6 enthalten Naproxen-Natrium mit unterschiedlichen Trocknungsverlusten. Bei hohen Trocknungsverlusten ist kein Zusatz eines Schmiermittels notwendig. Fügt man zuviel Magnesiumstearat hinzu (Bei-

spiel 6), fällt die Tablettenhärte unter 30 N. Auch die Tablette nach Beispiel 7 wegen des geringen Wassergehalts des Naproxen-Natriums nicht mehr ausreichend hart herstellbar.

Die Tabletten nach den Beispielen 8-16 ergeben in allen
5 Fällen ausreichende Tablettenhärten und günstige Zerfallszeiten. Die basische Komponente kann sowohl mit dem Naproxen-Natrium kompaktiert werden, als auch der Endmischung zugesetzt werden. Alle basischen Hilfsstoffe erwiesen sich als geeignet. Bevorzugt werden jedoch basische Hilfsstoffe wie Kalium-
10 hydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat. Der positive Einfluss des Povidone K 25 auf ausreichend harte und abriebfeste Tabletten ist unverkennbar.

Die Tabletten der Beispiele 17, 20-23 und 26 enthalten neben basischem Hilfsstoff unlösliche Füllstoffe wie mikro-
15 kristalline Cellulose und Sprengmittel wie Crospovidone, Maisstärke und Croscarmellose. Neben Povidone K 25 erwies sich auch Sorbitol als geeignet, um zusammen mit Naproxen-Natrium kompaktiert zu werden. Die Ergebnisse bezüglich Härte und Zerfallszeit zeigen, dass die mikrokristalline Cellulose
20 nur einen unbedeutenden Beitrag zur Erreichung von härteren Tabletten liefert, und dass deren Kombination aus typischen Sprengmitteln entgegen der Erwartung den Zerfall nicht wesentlich begünstigt. Dies hängt offensichtlich mit dem im
Überschuss vorhandenen hochwasserlöslichen Naproxen-Natrium
25 zusammen.

Vorteilhaft ist der Einsatz von Tensiden, wie Natriumlaurylsulfat und Saccharosemonopalmitat bzw. die Kombination von beiden Tensiden. Im künstlichen Magensaft entsteht durch das Zusammenspiel von entweichendem Kohlendioxid und Tensid

ein sehr feinporiger Schaum, der das Zusammenballen des ausgefallenen Naproxens verhindert. Beispiel 18 (Fig. 2) erreichte dementsprechend die höchste Übersättigung mit fast 70% gelöstem Naproxen.

5 Beispiel 19 illustriert eine Tablette mit vergleichsweise niedrigem Wirkstoffgehalt von 31%. Das Polyvinylpyrrolidon und der Wirkstoff werden in diesem Fall vorzugsweise zusammen mit einer Teilmenge des Natriumhydrogencarbonats kompaktiert und der Rest der basischen Komponente der Endmischung zugesetzt.

15 Im Beispiel 25 unterstützen Mannitol und Povidone die Bildung einer gut tablettierbaren Naproxen-Natrium-Mischung, welche mit Natriumhydrogencarbonat und Talk weiter gemischt und zu Tabletten verpresst wird. Voraussetzung für die direkte Verpressung des Naproxen-Natriums zu Tabletten ist jedoch dessen Schüttdichte von mindestens 0,4 g/ml.

Beispiel 29 (Dissolution-Test)

20 Die Wirkstofffreisetzung aus den in den vorangehenden Beispielen hergestellten Tabletten wurde mittels der in der Europäischen Pharmacopöe, 4. Edition, Kapitel 2.9.3, Seite 194 beschriebenen Methode (Paddle-Gerät) in 1000 ml einer 0,1 M Salzsäure (künstlicher Magensaft, pH 1,2) untersucht.

25 Die Auflösungsprofile einiger Formulierungen sind zur Veranschaulichung in Fig. 2 graphisch dargestellt. Fig. 2 zeigt die nach der Paddle-Methode in 0,1 M Salzsäure bei 50 UpM gemessenen Auflösungsprofile der nicht überzogenen Tabletten (Tablettenkerne) gemäss den Beispielen 1, 3, 18, 26, 27 und 28. Naproxen ist eine organische Säure mit einer stark

pH-abhängigen Löslichkeit. In dem pH-Bereich von 1-5 liegt die Löslichkeit deutlich unter 0,1 g/l. Erst ab pH 6 steigt sie infolge Salzbildung stark an und erreicht bei pH 7,4 einen Wert von etwa 20 g/l. Wird die in-vitro-Freisetzung bei pH 7,4 gemessen, ist es daher nicht verwunderlich, dass für alle Tabletten, eine rasche Wirkstofffreisetzung beobachtet wird. Die in-vitro-Prüfung bei pH 7,4 sagt jedoch über das Verhalten in vivo praktisch nichts aus, da die Tablette zunächst in den sauren Magen gelangt und selbst im oberen Dünndarm pH-Werte von 7,4 ungewöhnlich hoch sind. Deshalb werden die Freisetzungsergebnisse bei pH 7,4 entsprechend Pharmakopöe nicht berichtet.

Überraschenderweise können mit den erfindungsgemässen Tabletten bei pH 1,2 Übersättigungen mit bis zu etwa 70% gelöstem Naproxen erzielt werden, wie Beispiele 1, 18 und 26 illustrieren. Dabei ist ausdrücklich zu betonen, dass der pH-Wert des Dissolution-Mediums durch den basischen Hilfsstoff jeweils praktisch nicht verändert wurde und unter pH 1,3 blieb.

Der nach etwa 10-20 Minuten einsetzende Abfall der Kurven ist eine Folge der allmählichen Kristallisation des Naproxens unter in vitro-Bedingungen, wodurch, die Übersättigung allmählich abgebaut wird. Es ist sicher, dass Übersättigungsphänomene unter in-vivo-Resorption eine wichtige Rolle spielen und dass Übersättigungen durch die komplexe Zusammensetzung des Magen- und Darmsaftes sogar deutlich besser stabilisiert werden als unter in-vitro-Bedingungen.

Ausserdem ist damit zu rechnen, dass unter in-vivo-Bedingungen durch den erfindungsgemässen Einsatz von Naproxen-

Natrium mit Säure abpuffernden basischen Hilfsstoffen sowie allfälligen kristallisationsverzögernden Hilfsstoffen wie Polyvinylpyrrolidon Übersättigungsphänomene im Magen noch verstärkt werden. Die Resorption lässt sich zudem weiter beschleunigen durch Kombination von CO₂-bildenden basischen Hilfsstoffen mit Tensid, wodurch ein feiner Schaum entsteht, der durch seine grosse Oberfläche möglicherweise ausgefallenes, amorphes Naproxen sehr fein verteilt und bei den höheren pH-Werten im Duodenum rasch wieder in Lösung gehen lässt, womit dieses zur sofortigen Resorption zur Verfügung steht.

Patentansprüche

1. Nicht-brausende Tablette zur oralen Verabreichung von Naproxen-Natrium, umfassend einen Tablettenkern und gewünschtenfalls einen Zucker- oder Filmüberzug auf dem Tabletten-
5 kern, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 99 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 1 Gew.-% Hilfsstoffkomponente, umfassend mindestens einen basischen Hilfsstoff, besteht.
2. Tablette nach Anspruch 1, worin der Tablettenkern, bezo-
10 gen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 95 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 5 Gew.-% Hilfsstoffkomponente besteht.
3. Tablette nach Anspruch 1 oder 2, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 60 bis 95
15 Gew.-% Naproxen-Natrium und 40 bis 5 Gew.-% Hilfsstoffkomponente besteht.
4. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 70 bis 93 Gew.-% Naproxen-Natrium und 30 bis 7 Gew.-% Hilfs-
20 stoffkomponente besteht.
5. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Naproxen-Natrium einen Wassergehalt von 0,05 bis 14 Gew.-% aufweist.

6. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Naproxen-Natrium einen Wassergehalt von 6 bis 12,5 Gew.-% aufweist.
- 5 7. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere basische Hilfsstoffe in einer Gesamtmenge, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, von mindestens 5 Gew.-% umfasst.
- 10 8. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere basische Hilfsstoffe in einer Gesamtmenge, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, von 10 bis 30 Gew.-% umfasst.
- 15 9. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere basische Hilfsstoffe in einer Gesamtmenge, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, von 15 bis 25 Gew.-% umfasst.
10. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin der basische Hilfsstoff wasserlöslich ist.
- 20 11. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin der basische Hilfsstoff aus basischen Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Ammoniumsalzen und basischen Aminosäuren ausgewählt ist.
- 25 12. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin der basische Hilfsstoff aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Trinatriumcitrat und Trinatriumphosphat ausgewählt ist.

13. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin der basische Hilfsstoff aus Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat ausgewählt ist.
14. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin die
5 Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere neutrale bis schwach saure, die Verpressbarkeit verbessernde Füllstoffe umfasst.
15. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin die
10 Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere wasserlösliche, neutrale bis schwach saure, die Verpressbarkeit verbessernde Füllstoffe umfasst.
16. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 15, worin die
15 Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere Füllstoffe, ausgewählt aus Zuckern, Hexosen, hydrolysierten oder enzymatisch gespaltenen Stärken, Cyclodextrinen, nicht vernetztem Polyvinylpyrrolidon und neutralen bis schwach sauren Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Ammoniumsalzen, umfasst.
17. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin die
20 Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere Füllstoffe, ausgewählt aus Hexosen, nicht vernetztem Polyvinylpyrrolidon, Maltodextrin und Natriumchlorid, umfasst.
18. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin die
Hilfsstoffkomponente nicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon als Füllstoff umfasst.
19. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 18, worin die
25 Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere nicht wasserlösliche,

die Verpressbarkeit und den Tablettenzerfall verbessernde Füllstoffe umfasst.

20. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 19, worin die Hilfsstoffkomponente einen oder mehrere Füllstoffe, ausgewählt aus nativen und mikrokristallinen Cellulosen, Stärken, modifizierten Stärken, Calciumphosphaten und Siliciumoxid umfasst.

21. Tablette nach einem der Ansprüche 14 bis 20, worin der Anteil an Füllstoff, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, 1 bis 50 Gew.-% beträgt.

22. Tablette nach einem der Ansprüche 14 bis 21, worin der Anteil an Füllstoff, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, 3 bis 30 Gew.-% beträgt.

23. Tablette nach einem der Ansprüche 14 bis 22, worin der Anteil an Füllstoff, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, 10 bis 25 Gew.-% beträgt.

24. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 23, worin die Hilfsstoffkomponente mindestens einen basischen Hilfsstoff, ausgewählt aus Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, und nicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon als Füllstoff umfasst.

25. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 24, worin die Hilfsstoffkomponente, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, 5 bis 20 Gew.-% an basischem Hilfsstoff, ausgewählt aus Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, und 5

bis 20 Gew.-% an nicht vernetztem Polyvinylpyrrolidon als Füllstoff umfasst.

26. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin die Hilfsstoffkomponente ein Sprengmittel umfasst.

5 27. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 26, worin die Hilfsstoffkomponente ein Sprengmittel, ausgewählt aus Croscarmellose, Crospovidone und quervernetzter Natriumcarboxymethylstärke, umfasst.

10 28. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 27, worin die Hilfsstoffkomponente ein oder mehrere Schmiermittel und/oder Gleitmittel umfasst.

29. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 25, worin der Tablettenkern kein Schmiermittel und kein Gleitmittel enthält.

15 30. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 29, worin die Hilfsstoffkomponente ein oder mehrere ionische oder nicht-ionische Tenside enthält.

20 31. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 30, worin die Hilfsstoffkomponente ein oder mehrere Tenside, ausgewählt aus Natriumlaurylsulfat, Natriumdodecylsulfat, Polysorbate und Saccharosemonopalmitat, enthält.

32. Tablette nach Anspruch 30 oder 31, worin der Anteil an Tensid, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, 0,1 bis 5 Gew.-% beträgt.

33. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 32, worin der Tablettenkern aus einem Granulat mit einer Korngrössenverteilung von 0,25 bis 1,25 mm besteht.

34. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 33, worin die
5 Härte des Tablettenkerns mindestens 30 N beträgt.

35. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 34 mit einem Gehalt an Naproxen-Natrium von 110 bis 660 mg, bezogen auf wasserfreies Naproxen-Natrium.

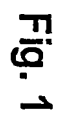
36. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und 33 bis 35,
10 worin der Tablettenkern aus Naproxen-Natrium und basischem
Hilfsstoff besteht.

37. Verfahren zur Herstellung einer nicht-brausenden Tablette zur oralen Verabreichung von Naproxen-Natrium, umfassend einen Tablettenkern und gewünschtenfalls einen Zucker- oder Filmüberzug auf dem Tablettenkern, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 99 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 1 Gew.-% Hilfsstoffkomponente, umfassend mindestens einen basischen Hilfsstoff, besteht, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Gemisch des Naproxen-Natriums und der Hilfsstoffkomponente zu Tablettenkernen verpresst und, gewünschtenfalls, die Tablettenkerne mit einem Zucker- oder Filmcoating überzieht.

Zusammenfassung

Eine nicht-brausende Tablette von Naproxen-Natrium, umfassend einen Tablettenkern und gewünschtenfalls einen Zucker- oder Filmüberzug, worin der Tablettenkern, bezogen auf das Gewicht des Tablettenkerns, aus 30 bis 99 Gew.-% Naproxen-Natrium und 70 bis 1 Gew.-% Hilfsstoffkomponente, umfassend mindestens einen basischen Hilfsstoff, besteht, besitzt eine ausreichende Härte, ist vergleichsweise klein und führt zu einem besonders raschen Blutspiegelanstieg und damit zu einer beschleunigt einsetzenden analgetischen Wirkung.

(Fig. 2)





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.